

Micotoxine și micotoxicoze

1. Considerații generale asupra micotoxinelor și micotoxicozelor

Micotoxinele sunt metaboliți toxici produși de muceți în substraturile alimentare și furajere. Termenul de „micotoxină” derivă de la grecescul „mykes” = ciupercă (fung) și latinescul „toxicum” = otravă. Din punct de vedere semantic „micotoxină” include principii toxice elaborate de toți fungii, inclusiv cei macroscopici (macromicete), dar în mod obișnuit este utilizat pentru a desemna metaboliții toxici ai ciupercilor microscopice (micromicete). Ceea ce se înțelege în mod curent prin micotoxine se referă de fapt la micro-micotoxine, termen neutilizat până în prezent în literatura de specialitate.

Noțiunea de fung este un termen general care include mucegaiurile, drojdiile, mălurile, ciupercile etc., deși pentru mulți micologi este sinonim cu „mucegai”. Fungii reprezintă grupul cel mai mare de microorganisme din sistemul biologic incluzând aproximativ 250 000 de specii, fapt care a dus la concluzia că nu trăim într-o lume cu fungi, ci mai degrabă într-o lume a fungilor. Din fericire, doar câteva zeci de specii au o importanță reală în patologie. Fungii sunt implicați în patologie în trei categorii de probleme: micoze, micotoxicoze și alergii fungice.

Micozele sunt boli determinate de fungi a căror prezență este obligatorie în organismul afectat (ex. candidoza, tricofitia etc.).

Micotoxicozele sunt entități determinate de micotoxine, agenți abiotici, care pătrund în organism de regulă odată cu furajele în care au fost elaborați de fungii toxici. Cu alte cuvinte, micotoxicozele nu implică prezența agentului biotic (al fungului) în organismul animal și uneori nici chiar în substratul în care a fost elaborată micotoxina.

Alergia fungică este un sindrom determinat cel mai frecvent de sporii de mucegai.

Cunoștințele omenirii despre fungi și intoxicațiile produse de aceștia datează încă din antichitate. Prima mențiune scrisă a unei micotoxicoze a fost făcută de *Plinius* în sec. al VII-lea î.Ch. care a descris semnele sindromului care mai târziu a fost denumit ergotism, cauzat de alcaloizii cornului secarei (*Claviceps purpurea*). În Evul mediu, ergotismul era cunoscut sub denumirea de „foc divin” și izbucnirile periodice ale bolii au făcut mii de victime în rândul oamenilor și animalelor. Au fost semnalate îmbolnăviri în masă de ergotism chiar după ce boala a fost cunoscută în detaliu, în SUA (1925), URSS (1926—1927), Anglia (1928), Franța (1951), aceasta prezentând importanță economică și în zilele noastre, în anumite arii geografice.

Episodul britanic al „bolii X” a curcilor, cunoscută mai târziu ca aflatoxicoză acută, a produs nu numai importante pagube economice, dar a constituit și un semnal de alarmă pentru pericolul pe care îl constituie micotoxinele pentru om și animale.

La începutul sec. al XX-lea, mucegaiurile erau privite ca agenți biologici care produceau pagube doar prin modificarea aspectului alimentelor, cu excepția brânzeturilor. În deceniul al IV-lea al secolului trecut, de la descoperirea epocală a lui *Fleming*, mucegaiurile au început să fie considerate „prietenii” ai omului datorită acțiunii lor excepționale asupra unora din cei mai redutabili agenți cauzatori de boală, bacteriile. Antibioticele, de fapt metaboliți abiotici ai fungilor microscopici (micotoxine), au fost apreciate pentru faptul că erau toxice doar pentru organismele unicelulare. Ulterior s-a dovedit că de fapt ele nu sunt total inofensive pentru animale și om. Era de așteptat că

atâta vreme cât există metaboliți fungici care au efecte nocive asupra microorganismelor să existe și alții care au efecte similare asupra macroorganismelor. Această revelație nefastă a avut-o omenirea în 1960, când, în câteva luni, au murit în Marea Britanie peste 100 000 pui de curcă, potârniche, fazani, boboci de rață, porci, viței cu simptome și leziuni de diateză hemoragică, anemie acută, necroză hepatică, proliferarea canaliculelor biliare etc. Episodul britanic al „bolii X” a curcilor, căci despre acesta este vorba, a suscitât un mare interes științific timp îndelungat și a mobilizat nu numai specialiști veterinari, dar și biologi, chimiști, nutriționiști, toxicologi etc. Rezolvarea cazului s-a făcut prin procedeul de eliminare: s-a căutat un agent bacterian, apoi unul viral, nutrițional și în cele din urmă unul toxic. Toate încercările de a asocia sindromul observat cu un toxic cunoscut până la acea dată au eșuat. S-a descoperit totuși că „agentul X” era asociat cu consumul de arahide folosite ca supliment proteic în hrana tuturor animalelor îmbolnăvite și moarte. Concomitent cu episodul britanic s-a constatat o creștere a incidenței hepatomului păstrăvului de crescătorie din SUA. S-a stabilit că hepatomul era produs de același agent etiologic care în acest caz a fost asociat consumului de turte din semințe de bumbac. Agentul etiologic a fost identificat ca un factor toxic produs de un mucegai banal, *Aspergillus flavus*, de unde și numele aflatoxinei. Cercetările ulterioare au dovedit că de fapt aflatoxina este un amestec de cel puțin 12 fracții toxice, notate abreviat, B, G, P, M etc. Descoperirea efectului puternic carcinogen al aflatoxinei B₁ a produs îngrijorare în rândul oamenilor de știință și în același timp stimularea cercetării micotoxicologice. Ca urmare, până în prezent au fost descrise, analizate și chiar sintetizate (unele) câteva sute de micotoxine. Din fericire, majoritatea lor a fost obținută și izolată doar în condiții de laborator.

Micotoxinele sunt agenți patogeni importanți deoarece ele exercită acțiuni biologice nedorite asupra animalelor, care le ingeră odată cu furajele și prezintă un risc potențial pentru om, care le poate consuma odată cu produsele de origine animală sau vegetală. Acțiunile nocive ale micotoxinelor se manifestă în cel puțin trei forme:

- micotxicoze acute primare, produse de cantități mari sau moderate de micotoxine în substraturile furajere; ele produc stări de boală definite (sindrom hemoragic, hepatoză, nefroză etc.) ;
- micotxicoze cronice primare, produse de cantități moderate sau mici de micotoxine în substraturile furajere; ele determină scăderea producțiilor și a fertilității, fără a fi însoțite de simptome evidente de boală;
- micotxicoze secundare, determinate de ingerarea unor cantități extrem de mici de micotoxine, care nu produc efecte micotoxice evidente, dar determină creșterea sensibilității animalelor la infecții, datorită afectării mecanismelor imunogene.

Până acum nu se cunosc în detaliu următoarele aspecte: extensia implicațiilor economice și medicale ale micotxicozelor la animale și om; incidența și mărimea concentrațiilor semnificative ale micotoxinelor în substraturile brute și prelucrate; variabilitatea sezonieră și geografică a concentrațiilor micotoxinelor în depozitele de cereale și de produse alimentare finite; efectele micotoxinelor asupra consumatorilor naturali (animale, om); efectele amestecurilor de micotoxine așa cum există ele în condiții naturale; riscul de contaminare cu micotoxine pe căile neorale de expunere; potențialul real de transmitere a micotoxinelor prin produsele și subprodusele de origine animală (lapte, carne, ouă); prevenirea dezvoltării fungice în substraturi și detoxifierea stocurilor contaminate; modalitățile de utilizare a substraturilor contaminate în hrana omului și animalelor.

Doar această simplă enumerare a principalelor probleme pe care le incumbă micotoxinele, fără a menționa problemele colaterale, cum ar fi de exemplu controlul populațiilor de insecte (vectori ai diseminării fungilor), crearea de soiuri noi de plante rezistente la atacul fungilor toxigeni etc., scoate în evidență vastul câmp de cercetare și importanța deosebită a problemelor de micotoxicologie pentru sănătatea omului și animalelor.

2. Efectele generale ale micotoxinelor asupra sistemelor biologice

Micotoxinele au efecte malefice extrem de complexe asupra tuturor sistemelor biologice, indiferent de evoluția lor filogenetică și dezvoltarea lor ontogenetică. În esență, acestea ar putea fi definite ca efecte asupra producțiilor animale, stării clinice, sistemelor celulare, sistemelor imunogene și metabolismului.

2.1. Efectele micotoxinelor asupra producțiilor animale

Se poate afirma fără rezerve că micotoxinele, mai ales cele „majore” (aflatoxina, trichotecenele, ochratoxina, zearalenona), produc pierderi economice importante prin acțiune directă (determinarea stării definite de boală), prin acțiune asociată (reducerea rezistenței la îmbolnăvire, afectarea imunității) și prin deprecierea calitativă a produselor animale în care micotoxinele sunt prezente ca reziduuri care periclitează sănătatea oamenilor. S-a observat, de exemplu, că aflatoxina produce scăderea numărului de ouă, a procentului de ecloziune la rasele de broiler pentru reproducție, a producției de lapte la vaci; ochratoxina, în concentrație de 4 ppm în hrană, a determinat încetarea ouatului, diminuarea procentului de ecloziune și a creșterii puilor eclozionați în primele două săptămâni de viață; introdusă intravitelin în doză de 0,05 mg/ou, ochratoxina a determinat moartea embrionară în proporție de 50%.

Pe lângă efectele sale primare asupra rinichiului, ochratoxina produce avort la vacile de lapte și resorbția fetală la femelele de șobolani. Cercetările experimentale, ca și cele din episoadele naturale de estrogenism toxic, au arătat că greutatea medie a animalelor intoxicate cu zearalenonă a fost mai mică la loturile intoxicate decât la cele martor sau neafectate. Mult mai greu de evaluat sunt pierderile economice determinate de micotoxicozele cronice, rezultat al ingerării de durată a furajelor contaminate cu cantități mici sau foarte mici de micotoxine, deși se presupune că aceste pierderi sunt incomparabil mai mari decât cele determinate de micotoxicozele acute. Dificultatea acestor estimări constă în faptul că micotoxicozele cronice evoluează insidios, afectând doar sporul de creștere, producțiile de lapte/ouă, funcția de reproducție și de obicei, evoluează concomitent cu îmbolnăvirile intercurrente, făcând diagnosticul lor aproape imposibil.

Până în prezent nu a fost făcută nicio evaluare precisă a pierderilor economice determinate de micotoxicozele cronice.

2.2. Efectele micotoxinelor asupra stării clinice a animalelor

Simptomatologia determinată de micotoxine este dependentă de cantitatea totală de micotoxine ingerate precum și de intervalul de administrare a acestora. Dozele mici, administrate experimental sau ingerate natural de subiecți o perioadă mai îndelungată, determină tulburări discrete, care nu pot fi încadrate într-o entitate bine definită, cum ar fi: neuniformitate în creștere, întârzierea în schimbarea învelișului plumos, creșterea morbidității, apetit capricios etc. Aceste simptome sunt însoțite de semnele unor boli de asociație, ca salmonelozele, coccidiozele etc.

Dozele mari, administrate sau ingerate într-o perioadă de timp mai scurtă, determină impactul brutal asupra stării clinice a animalelor rezultând îmbolnăviri acute primare cu o simptomatologie mai bine conturată. Astfel, aflatoxinele produc aflatoxicoza mamiferelor și păsărilor care se manifestă ca un sindrom hemoragie difuz însoțit de hepatoză, nefroză etc.; ochratoxinele asociate cu citrinina și acidul oxalic produc ochratoxicoza care se manifestă ca un sindrom nefrotoxic; trichotecenele determină aleucia toxică alimentară însoțită de un sindrom digestiv acut, dermatoză, leucopenie; stahibotriotoxinele produc stahibotriotoxicoza, o boală cu manifestare digestivă și nervoasă;

zearalenona este micotoxina asociată sindromului estrogenic micotoxic al porcului, frecvent întâlnit și în țara noastră; ergotina și alți alcaloizi toxici ai cornului secarei sunt agenții etiologici ai ergotismului gangrenos și nervos; slaframina produce un sindrom alergic manifestat prin salivă, epiforă, diaree la rumegătoare; sporidesmina produce o îmbolnăvire cunoscută ca eczema facială a oii, caracterizată prin dermatoză și fotosensibilizare.

Din această enumerare sumară a principalelor entități și sindroame micotoxice se poate reliefa complexitatea problemelor de patologie determinate de micotoxine, precum și importanța lor economică.

2.3. Efectele micotoxinelor asupra sistemelor celulare

Micotoxinele exercită acțiuni asupra celulelor tuturor sistemelor biologice de la organismele unicelulare până la cele pluricelulare, superior organizate.

Au fost demonstrate cu certitudine până acum atât efectele teratogene și carcinogene, cât și cele mutagene ale aflatoxinei. Sunt, de asemenea, cunoscute efectele carcinogenetice ale luteoskirinei, efectele carcinogenice și mutagenice ale sterigmatocistinei, efectele carcinogenetice ale patulinei și efectele mutagenice ale patulinei.

Majoritatea substanțelor cu efect carcinogenic s-a dovedit a avea și acțiune mutagenică deoarece substanțele carcinogene și mutagene au un punct de convergență metabolică și anume, ambele reclamă activarea metabolică înainte de a-și exercita efectele în sistemele biologice. Micotoxinele naturale carcinogene manifestă această acțiune într-o gamă largă de sisteme biologice, de la organismele unicelulare până la mamifere și om.

2.4. Efectele micotoxinelor asupra imunității

Au fost studiate efectele micotoxinelor asupra rezistenței la îmbolnăvire, asupra anticorpogenezei și asupra imunității celulare.

3. Efectele micotoxinelor asupra trofinelor

Datele din literatura de specialitate atestă că miceții, prin metaboliții lor toxici, afectează procesele vitale fundamentale, interferând metabolismul principalelor trofine.

3.1. Interferența micotoxinelor cu substanțele proteice

Un aspect particular al metabolismului afectat în micotoxicoze privește nutrienții de natură proteică. Creșterea conținutului de proteine în rația animalelor are un efect important asupra severității micotoxinelor. Puii de găină pot fi protejați împotriva aflatoxinei B₁ dacă ponderea proteinei din rație este ridicată, iar hepatocitele au prezentat modificări mult mai grave dacă proteinele din rație au fost reduse cantitativ de la 18 la 4%.

S-au constatat profunde tulburări ale sintezei proteice la șoarecii cu micotoxicoze.

Aflatoxina se poate fixa de proteine și într-o astfel de combinație interacționează cu acizii nucleici. De asemenea, ochratoxina A se poate lega de albumina serică bovină, iar patulina formează combinații cu diferiți aminoacizi.

Aflatoxina B₁ este un puternic inhibitor al sintezei proteice, care blochează *in vivo* replicarea și transcripția. Acest proces este intens și rapid. Devierile metabolismului și intensitatea inhibiției sunt

direct proporționale cu indicele de toxicitate a micotoxinelor. Capacitatea de a inhiba sinteza ARN sau a proteinelor este un indicator fidel al toxicității.

Aflatoxinele metabolizate se fixează de ADN în raport direct cu indicele de carcinogenitate, iar locusurile pe care le ocupă sunt, se pare, comune și pentru alte substanțe cancerigene. Fixarea aflatoxinei de ADN provoacă alterarea capacității de replicare a acestuia. Vor rezulta deci mutații genetice prin secvențe aberante ale nucleoproteidelor.

Trichotecenele cuprind un grup de substanțe chimice înrudite, elaborate de diferite specii de *Fusarium*, *Myrotecium* etc. Cercetări biochimice numeroase au demonstrat că toate trichotecenele sunt inhibitori puternici ai sintezei proteinelor și ai ADN, iar această caracteristică justifică citotoxicitatea lor mare

3.2. Interferența dintre micotoxine și lipide

Încă de la primele cercetări ale aflatoxicozei au fost semnalate modificări ale metabolismului lipidic. La porcii cu aflatoxicoză s-a observat încălcarea grasă a celulelor parenchimotoase hepatice și o reducere marcantă a vitaminei A la nivelul ficatului.

Evoluția aflatoxicozei este influențată de conținutul rației în grăsimi. Tulburările metabolismului lipidic în aflatoxicoză sunt complexe, iar mecanismul prin care conținutul sporit de grăsimi protejează subiecții nu este pe deplin cunoscut. Diminuarea absorbției aflatoxinei în condițiile unei rații bogate în grăsimi este puțin probabilă datorită efectului direct al grăsimilor saturate și nesaturate asupra creșterii.

Creșterea conținutului de grăsimi la nivelul ficatului, constatată la păsările și mamiferele domestice care au primit în rație aflatoxină, ochratoxină, luteoskirină, rubratoxină, citrinină, acid penicilic sau toxină T-2 este dovada unor modificări ale metabolismului lipidic. Ficatul constituie un organ țintă pentru micotoxine și este un indicator sensibil al tulburărilor metabolismului lipidic, întrucât o mare parte a biosintezei lipidice are loc în ficat. Aflatoxinele influențează sinteza lipidelor prin represia enzimelor implicate în metabolismul lipidic, iar acumularea grăsimilor în ficat, în pofida sintezei reduse, este rezultatul diminuării transportului lipidic. Aceasta are drept consecință scăderea lipidelor sanguine și a grăsimii totale din organism.

3.3. Interferența micotoxinelor cu metabolismul glucidic

Glucidele, care constituie o parte apreciabilă a rației, au fost puțin studiate în privința relațiilor lor cu micotoxinele. Ochratoxina, care s-a dovedit micotoxina cu efectul inhibitor cel mai puternic asupra creșterii animalelor, determină acumularea glicogenului în ficatul animalelor bolnave.

Tremortinele (penitremul), micotoxine elaborate de *Penicillium cyclopium*, produc creșteri marcante ale concentrației plasmatice ale acidului lactic și piruvic și scăderi semnificative ale glicemiei. În toate micotoxicozele este afectat sistemul enzimatic ce intervine în metabolismul glucidic și în mod deosebit enzimele care participă la reglarea catabolismului glicogenului și în neoglucogeneza.

3.4. Interferența dintre micotoxine și vitamine

Aflatoxina micșorează depozitul de vitamina A în ficatul puilor de găină, iar ochratoxina A reduce concentrația carotenoizilor plasmatice la puii de găină. S-a constatat, de asemenea, reducerea conținutului în vitamina A al ficatului la bovinele, suinele și păsările care au primit în rație aflatoxine, precum și scăderea carotenoizilor serici și în consecință, o pigmentare redusă a carcasei. Întrucât carotenul are origine strict alimentară, reducerea sa cantitativă în sângele animalelor hrănite cu rații echilibrate, dar contaminate cu micotoxine, se datorează probabil absorbției slabe la nivelul tractului gastrointestinal. Această malabsorbție ar putea fi evitată prin suplimentarea rațiilor cu

vitamina A la animalele cu aflatoxicoză, dar administrarea unei doze masive de vitamina A, nu are niciun efect asupra mortalității cauzate de aflatoxicoză. Introducerea într-o rație adecvată a unui amestec vitaminic care depășește de patru ori valoarea necesară, nu îmbunătățește sporul zilnic de creștere a păsărilor cu aflatoxicoză.

Rolul esențial al vitaminei D în organism este strâns legat de metabolismul calciului și al fosforului, având implicații stricte în procesul de osificare. În unele unități de creștere a broilerilor, s-au constatat cazuri de rahitism, când rațiile conțineau cantități mici de aflatoxină, iar nivelul vitaminei D era aproape de limita deficitului. O rație echilibrată în alți principii nutritivi, dar deficitară în vitamina D₃, sensibilizează puii la doze de aflatoxină prea mici pentru ca, singure, să fie capabile să producă întârzieri în creștere.

Sporul în greutate al puilor și mineralizarea osoasă au fost semnificativ diminuate de rațiile care conțineau *Penicillium citrinum*, indiferent de concentrația vitaminei D din hrană.

Implicațiile vitaminei E în micotoxicoze sunt incerte. Nu s-a constatat la broileri nicio interacțiune între aflatoxină și deficitul de vitamină E, întrucât toți parametrii luați în studiu (greutate corporală, valorile proteinelor serice și ale hemoglobinei, fragilitatea vasculară, numărul eritrocitelor, dimensiunile ficatului) au fost afectați în egală măsură atât de aflatoxină, cât și de carența vitaminei E.

Rolul vitaminei K în micotoxicoze este puțin cunoscut. Administrată la șobolanii cu aflatoxicoză acută, s-a constatat creșterea greutății lor corporale, dar nu și diminuarea hemoragiilor.

În privința vitaminelor din complexul B, cercetările sunt sporadice, iar rezultatele contradictorii. O rație deficitară în tiamină are un efect protector asupra subiecților cu aflatoxicoză. Această constatare surprinzătoare a fost explicată pe baza faptului că aflatoxină inhibă metabolismul lipidic, în timp ce deficitul de tiamină îl stimulează prin mobilizarea lipidelor din depozite.

S-a constatat de asemenea că rata de creștere a păsărilor a fost influențată de o doză de aflatoxină prea mică pentru a inhiba creșterea când rațiile erau deficitare în riboflavină.